

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 19 Mars 1895, à 1 heure

Par JEAN-BAPTISTE-SECOND-CONSTANTIN FORNARI

Né à Menton (Alpes-Maritimes), le 2 septembre 1864.

DE LA

FIÈVRE BILIEUSE HÉMATURIQUE

Président : M. LABOULBÈNE , professeur.

Professeur : M. POLA.LLON.

*Agrégés : M.M. { CHANTEMESSE.
CHARRIN.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1895

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1895

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 19 Mars 1895, à 1 heure

Par JEAN-BAPTISTE-SECOND-CONSTANTIN FORNARI

Né à Menton (Alpes-Maritimes), le 2 septembre 1864.

DE LA

FIÈVRE BILIEUSE HÉMATURIQUE

Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

Professeur : M. POLAILLON.

*Agrégés : MM. } CHANTEMESSE.
 } CHARRIN.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen..... M.	
	Professeurs.....	
Anatomie.....		BROUARDEL.
Physiologie.....		MM.
Physique médicale.....		FARABEUF.
Chimie organique et chimie minérale.....		CH. RICHET.
Histoire naturelle médicale.....		GARIEL.
Pathologie et thérapeutique générales.....		GAUTIER.
Pathologie médicale.....		BAILLON.
		BOUCHARD.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....		CORNIL.
Histologie.....		MATHIAS-DUVAL.
Opérations et appareils.....		TERRIER.
Pharmacologie.....		POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....		LANDOUZY.
Hygiène.....		PROUST.
Médecine légale.....		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		LABOULBÈNE.
Pathologie expérimentale et comparée.....		STRAUS.
		SEE (G.)
Clinique médicale.....		PCTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
		GRANCHER.
Maladies des enfants.....		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....		DUPLAY.
		LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....		TILLAUX.
		BERGER.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique ophthalmologique.....		PANAS.
Clinique d'accouchement.....		TARNIER.
		PINARD.

Professeurs honoraires

MM. SAPPEY, PAJOT, REGNAULD, VERNEUIL.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ALBARAN.	DELBET.	MARIE.	RICARD.
ANDRÉ.	FAUCONNIER.	MAYGRIER.	ROGER.
BALLET.	GAUCHER.	MENETRIER.	SCHWARTZ.
BAR.	GILBERT.	NELATON.	SEBILLEAU.
BRISAUD.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BRUN.	HEIM.	POIRIER, chef des	VARNIER.
CHANTEMESSE.	JALAGUIER.	travaux anatomi-	VILLEJEAN
CHARRIN.	LEJARS.	ques.	WEISS.
CHAUFFARD.	LETULLE.	QUENU.	
DEJERINE.	MARFAN.	RETTNER.	

Secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 6 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES MAÎTRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LABOULBÈNE

Membre de l'Académie de médecine,
Médecin honoraire des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.



INTRODUCTION



La fièvre bilieuse dite hématurique est une maladie des pays chauds.

Son nom lui vient des symptômes prédominants qu'elle présente : phénomènes bilieux (ictère et vomissements bilieux); et émissions d'urines rouges ou brun noirâtres qui avaient tout d'abord fait croire à de l'hématurie, mais qui ont été reconnues depuis comme contenant principalement de l'hémoglobine à l'état de dissolution.

Ses manifestations cliniques nettement établies rendent son diagnostic facile.

Tous les auteurs sont unanimes à lui reconnaître une origine palustre.

Ce n'est que relativement à sa pathogénie que les avis sont partagés.

A ce sujet, deux opinions sont en présence :

D'une part, MM. Kelsch et Kiener (1) admettent : que le poison palustre a la propriété de détruire les globules sanguins, que du fait de cette destruction l'hémoglobine se trouve mise en liberté, et que cette hémoglobine, destinée à s'éliminer de l'organisme, donne lieu aux accidents bilieux et à l'hémoglobinurie.

La destruction des globules, l'hémoglobinhémie qui en résulte et les accidents consécutifs qui constituent les manifestations prédominantes de l'affection, n'auraient rien de particulier à la fièvre bilieuse hématurique. Les phénomènes bilieux, si communs dans toute la pathologie tropicale, et l'hémoglobinurie que ces auteurs ont les premiers signalée dans d'autres formes graves de l'impaludisme, auraient une origine identique.

D'autre part, M. Corre (2) qui reconnaît également comme cause des accidents, une destruction des globules rouges et une hémoglobinhémie consécutive, n'admet pas que cette destruction résulte d'une propriété du poison palustre. Pour lui, l'hémoglobinhémie, ne se produit dans aucune autre manifestation de l'impaludisme, les phénomènes bilieux, communs dans toute la pathologie tropicale, sont dus généralement

(1) *Kelsch et Kiener*. Traité des maladies des pays chauds, 1889.

(2) *Corre*. Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds, 1886.

à l'action que le climat exerce sur le foie, et l'hémoglobinurie que MM. Kelsch et Kiener ont observée dans d'autres formes de la malaria serait due aux lésions rénales que ces mêmes auteurs ont constatées.

Pour M. Corre ces lésions seraient ainsi la cause de l'hémoglobinurie et non, comme le pensent MM. Kelsch et Keiner, une conséquence de cet accident ; seule parmi les maladies malariennes la fièvre bilieuse hématurique présenterait le symptôme hémoglobinurie indépendamment de toute lésion rénale, ce symptôme se produisant sans déterminer aucune lésion des reins, ou ne déterminant, dans ces organes, que des lésions tout à fait passagères.

Rapprochant la fièvre bilieuse hématurique de l'hémoglobinurie paroxystique, M. Corre adopte la théorie pathogénique que Murri de Bologne a émise relativement à cette dernière affection et puise dans cette théorie des indications thérapeutiques.

Au cours d'un récent voyage, sur la côte Occidentale d'Afrique, nous avons eu l'occasion de voir quelques cas de fièvre bilieuse hématurique, il nous a paru intéressant, à notre retour, de nous livrer, dans le laboratoire de l'Ecole de médecine de Marseille, à l'examen anatomo-pathologique de quelques pièces s'y rapportant, aucun examen histologique n'ayant encore été fait relativement à cette affection.

En nous livrant à ces recherches notre idée directrice avait été de savoir si, dans un cas incontestable de fièvre bilieuse hématurique, l'absence d'une altération

des reins serait venue confirmer l'opinion de M. Corre ; nous pensions que dans le cas contraire le fait n'aurait pas eu la même importance, que la présence d'une lésion n'aurait été de nature à rien infirmer, une lésion pouvant exister antérieurement à l'accès et celui-ci se produire indépendamment.

Or nous avons trouvé les mêmes altérations que celles que MM. Kelsch et Kiener ont décrites dans les autres formes de l'impaludisme où l'hémoglobinurie s'est montrée.

Ces lésions existent-elles dans tous les cas de fièvre bilieuse hématurique ?

Notre seul fait ne saurait nous permettre de l'affirmer. L'induction ne sera permise que quand on possèdera un assez grand nombre d'observations du même ordre.

Nous avons cru, néanmoins, que notre cas pouvait présenter quelque intérêt. En faisant le *sujet* de ce travail nous avons jugé utile de jeter en même temps, un coup d'œil d'ensemble sur cette affection, insistant plus particulièrement sur les faits qui nous ont paru présenter le plus d'importance au point de vue de la pathogénie.

Nous devons remercier M. le docteur Nepveu, professeur à l'Ecole de médecine de Marseille, de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et du précieux secours dont il nous a été dans cette circonstance.

Nous devons également remercier M. le professeur

Laboulbène de l'honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter la présidence de notre jury.

Enfin à tous ceux qui nous ont guidé et instruit dans les choses de la médecine, arrivé au terme de notre scolarité, nous adressons l'expression de notre vive reconnaissance.





HISTORIQUE



La fièvre bilieuse hématurique était considérée autrefois comme une variété de fièvre bilieuse ; on la comprenait dans le groupe des fièvres bilieuses endémiques, ce chaos pathologique dans lequel on confondait toutes fièvres des pays chauds, de quelque nature qu'elle fût et quelque modalité clinique qu'elle présentât, pourvu que comme symptôme prédominant elle offrit un état bilieux.

« On doit entendre par fièvre bilieuse, écrit Dutroulau (1), une pyrexie qui, sans considération du type et pouvant les revêtir tous, présente pour caractère essentiel et souvent unique les symptômes prononcés et persistants de l'état bilieux : ictère, vomissements,

(1) *Dutroulau*. Traité des maladies des Européens dans les pays chauds, 1861.

selles, urines caractéristiques de cet état, et pour caractères graves, les phénomènes adynamiques, hémorrhagies et autres, pouvant être attribués à une altération profonde du sang et des solides.

« Toute fièvre ou maladie fébrile dont l'élément bilieux n'est que passager et secondaire ou symptomatique d'une lésion anatomique primitive, localisée dans un organe quelconque n'est pas une véritable fièvre bilieuse endémique. »

Au dire de Dutroulau, c'était le groupe sur le compte duquel les pathologistes s'entendaient le moins et « ce n'est pas tout d'un trait, ajoute-t-il, et avec les éléments que possède la science aujourd'hui, que la lumière pourra se faire dans ce chaos. »

La fièvre bilieuse hématurique était donc englobée dans ce groupe dont elle constituait une des nombreuses variétés; d'après Barthélemy-Benoit (1), quelques observateurs l'auraient, dans quelques-unes de ses formes graves, confondue avec la fièvre jaune.

Lherminier (2), Dutroulau l'avaient étudiée aux Antilles.

Lebeau (2), Quillasse (2), Gélineau (2) l'avaient observée à Madagascar. Daullé (3) l'avait même décrite

(1) *Barthélemy-Benoit*. De la fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal. *Archiv. de méd. nav.*, 1865, t. IV.

(2) Cités par *Dutroulau*, loc. cit.

(3) *Daullé*. Cinq années d'observation médicale dans les établissements français de Madagascar. Thèse de Paris, 1857.

en 1857 comme une variété bilieuse particulière à Madagascar ; il disait ne l'avoir observée ni au Sénégal ni sur la côte occidentale d'Afrique et prétendait qu'elle n'avait jamais été décrite par les auteurs.

Au Sénégal, elle figurait depuis 1855 comme individualité morbide distincte dans les statistiques sanitaires.

De 1861 à 1864, Barthélemy-Benoît, durant son séjour au Sénégal comme directeur du service de santé de l'arrondissement de Gorée, ayant compulsé les archives de l'hôpital, les nombreux rapports médicaux sur les établissements de la côte occidentale d'Afrique, les diverses publications relatives aux fièvres endémiques des pays chauds, reconnut que cette affection dont il avait, au Sénégal, par une attentive observation, établi nettement les caractères cliniques, existait dans les autres colonies et se montrait partout identique à elle-même ; qu'elle figurait dans les statistiques sous les dénominations diverses de *fièvre bilieuse grave*, *bilieuse hématurique*, *ictéro-hémorrhagique*, *fièvre jaune des acclimatés* ou *des créoles*, *fièvre jaune sporadique*, *accès jaune*, *fièvre rémittente bilieuse*, etc., que sous cette dernière dénomination elle était désignée dans les statistiques du Sénégal depuis 1855.

A la description qu'en avait donné Dutroulau, Barthélemy-Benoît reconnaît qu'elle ne diffère aux Antilles de ce qu'elle est au Sénégal que par la gravité des phénomènes cérébraux et ataxo-adiynamiques qui l'accompagnent.

Il trouve, aux descriptions de Lebeau, Gelineau et Quillasse, qu'elle est identique à Madagascar. Il estime que si Daullé l'a décrite comme une variété de fièvre blieuse particulière à la région, c'est qu'il avait attribué la coloration de l'uriné à la présence de la bile et cela contrairement aux résultats obtenus par les autres observateurs qui tous avaient signalé la présence du sang comme cause de cette coloration anormale.

Pour ce qui est de l'existence de cette maladie à la Guyane, Barthélemy-Benoît pense qu'une épidémie que Laure avait observée à Cayenne en 1851 et qui de prime abord pouvait se rapprocher de la fièvre bilieuse hématurique, présente des caractères différentiels trop tranchés pour pouvoir être assimilée à cette affection.

Ayant ainsi reconnu l'existence de cette affection dans les diverses régions tropicales, Barthélemy-Benoît en attribue le développement à la malaria.

C'était l'opinion qu'en avait eu Lherminier qui, à la Pointe-à-Pitre, de 1828 à 1838, époque pendant laquelle on n'observa aucun cas de fièvre jaune, l'avait constatée très fréquemment en même temps qu'il avait observé d'autres formes pernicieuses de l'impaludisme.

Dutroulau pensait de même car il déclarait dans son ouvrage que cette maladie ne se développe pas dans toutes les régions tropicales, mais uniquement dans celles où sévit l'impaludisme ; et Daullé avait reconnu dans sa thèse que « cette fièvre ne frappe

jamais l'Européen d'emblée. On dirait, disait-il, qu'il faut pour être apte à la contracter, avoir passé par la filière des accidents primitifs de l'intoxication miasmatique. »

C'était ce que Barthélemy-Benoit avait observé au Sénégal : il ne voyait survenir cette affection que chez des sujets « imprégnés du miasme palustre ».

Dans la remarquable description qu'il en donne, Barthélemy-Benoit reconnaît que l'affection peut revêtir tous les types : intermittents, rémittents, pseudo-continus, continus, mais qu'elle présente le plus souvent le type rémittent.

Il attribue trois formes selon le degré de gravité de la maladie.

Il attribue la coloration des urines à la présence du sang, bien qu'après « de nombreuses recherches infructueuses » il n'ait pu qu'à « grand'peine retrouver quelques globules sanguins » ; c'est ce qui lui a fait adopter le nom de fièvre bilieuse hématurique, nom sous lequel l'affection était plus particulièrement désignée à la Guadeloupe.

Barthélemy-Benoit n'a jamais constaté aucune lésion anatomique, il a observé de l'hyperémie des principaux viscères, foie, rate, reins, mais jamais la moindre altération des tissus ; il le reconnaît en termes formels.

Cependant pour pouvoir expliquer l'hématurie il se trouve amené à admettre une lésion rénale : « il doit y avoir évidemment, dit-il, une compression des glomérules, etc., etc.

Pellarin (1) avait d'ailleurs décrit sous le nom d'apoplexies rénales et d'abcès phlycténoïdes deux sortes de lésions qu'il considérait : les unes, comme des infiltrations sanguines, les autres comme procédant des premières et n'en étant qu'un terme plus avancé.

Ces lésions que MM. Kelsch et Kiener ont retrouvées et auxquelles ces auteurs ont donné leur véritable signification pathologique, avaient été considérées par Pellarin comme spéciale à la fièvre bilieuse hématurique et comme caractéristique de cette affection.

Barthélemy-Benoit admettait donc l'existence de lésions rénales; ces lésions rénales résultaient d'une hyperémie déterminée par le travail, auquel le rein se trouvait soumis, pour débarrasser le sang de ses impuretés; car pour cet auteur la maladie consistait en « l'altération primordiale du sang par l'absorption du miasme paludéen et l'altération consécutive du même liquide par son mélange avec la bile. »

Il établit ensuite le diagnostic facile, d'ailleurs, de la fièvre bilieuse hématurique avec la fièvre jaune, l'ictère grave, etc.

Il fournit relativement au pronostic d'intéressantes données émanant de statistiques et il indique comme traitement la quinine et les évacuants, médications qui s'adressaient l'une à l'état malarien, l'autre à l'état

(1) *Pellarin*. Note pour servir à l'histoire de la fièvre bilieuse hématurique. *Union médicale*, 1862. — De l'apoplexie des reins dans la fièvre bilieuse hématurique. *Arch. de méd. nav.*, 1865.

bilieux. C'était d'ailleurs le traitement généralement usité.

En 1874, M. Bérenger-Féraud (1) qui remplissait, dans l'arrondissement de Gorée, les mêmes fonctions qu'avaient remplies Barthélemy-Benoît, consacra tout un volume à l'étude de la fièvre bilieuse hématurique.

Tout en reconnaissant à l'affection une origine palustre, l'auteur constate cependant qu'il n'y a pas coïncidence entre le plus grand développement de cette affection et le plus grand développement des fièvres simples ou pernicieuses. Il en cherche la raison : « Quelle est, dit-il, la raison de la persistance de la maladie en janvier, février et mars, alors que le paludisme a complètement cessé dans la Basse-Sénégalie ? Je n'ose formuler une opinion absolue, mais je suis assez disposé à voir là l'effet des si brusques différences de température qui s'observent à Saint-Louis et les pays voisins. Pendant la saison fraîche, on voit en effet le thermomètre osciller de 15° parfois en deux heures, et on comprend que les individus impaludés peuvent, dans un moment donné, ressentir une influence fâcheuse de cette oscillation. Rien n'est plus fréquent à Saint-Louis comme de voir, de décembre en avril, la moindre imprudence relativement au froid provoquer l'explosion d'une

(1) *Bérenger-Féraud*. De la fièvre bilieuse mélanurique des pays chauds, 1874.

dysenterie ou d'un accès de fièvre, et je crois que c'est à cette cause aussi que l'on peut attribuer la fréquence relative de la fièvre mélanurique au moment dont nous parlons. »

En examinant les urines, M. Bérenger-Féraud avait constaté qu'elles ne contiennent pas de globules sanguins ; dans un seul cas, il avait trouvé des pigments biliaires, ayant mélangé alors à des urines normales une certaine quantité de bile prise dans la vésicule de son sujet succombé, il avait observé une coloration identique à celle des urines pathologiques.

Cet observateur pensa que si on n'arrivait pas toujours à déceler la présence de la bile dans les urines, le fait tenait à la présence de l'albumine qui empêchait la réaction. Ne voulant cependant préjuger de rien, il proposa d'appeler la maladie fièvre bilieuse mélanurique, car il estimait que la qualification d'hématurique faussait les idées sur la nature du phénomène signalé.

Les avis étaient ainsi divisés au sujet de la cause de cette coloration anormale des urines ; pour Barthélemy-Benoît, c'était le sang ; pour Bérenger-Féraud, c'était plus probablement la bile.

Un pharmacien de la marine, Louvet (1), avait cherché la réaction de Gubler ; l'ayant obtenue, il avait conclu de ce fait à la présence de l'hémaphéine,

(1) *Louvet*. De l'hématurie et de l'hémaphéisme dans la fièvre ictéro-hémorrhagique. Arch. de méd. nav., 1875, XXVI.

On sait que Gubler a donné le nom d'hémaphéine à un pigment (quelle que fût d'ailleurs sa nature chimique) dérivé de l'hémoglobine et qui se produirait quand le foie, par une insuffisance quelconque (absolue ou relative) ne pourrait transformer en bile le pigment sanguin devenu apte à subir cette transformation. Cette hémaphéine s'accumulant dans le sérum sanguin, imprégnerait les tissus (d'où l'ictère), s'éliminerait par les reins et se rencontrerait dans les urines.

L'acide azotique nitreux en révélerait la présence par la réaction brun acajou qui se produit à la place de la série des anneaux colorés par lesquels la présence de la bile se manifeste, dans les cas d'urines bilieuses.

Ajoutons que Louvet avait, dans un cas, trouvé de petites masses granuleuses d'indigo-urinaire ; c'est là un fait sur lequel nous aurons lieu de revenir ultérieurement.

Tous les observateurs avaient fait surtout porter leurs recherches sur la présence des hématies, personne n'avait encore recherché le principe colorant du sang, l'hémoglobine en dissolution.

En Angleterre et en Allemagne, la présence de l'hémoglobine dans l'urine avait déjà fait l'objet de nombreuses discussions.

Depuis 1865, en effet, de nombreux cas avaient été signalés, surtout en Angleterre, d'une affection particulière donnant lieu par intermittences et sous l'influence du froid à des émissions d'urines colorées en rouge ou brun noirâtre. Cette affection n'était pas un fait nouveau ; elle avait été signalée par Rayer

en 1841, par Defer en 1849, par Dressler en 1854. Mais, tandis que jusqu'alors on avait considéré la teinte de ces urines comme due à une simple hématurie, Harley, en 1865, dans les deux observations qu'il apporta, reconnut que les urines ne contiennent pas de globules sanguins et que la couleur qu'elles présentent est due à l'hémoglobine à l'état de dissolution.

La séméiologie s'était ainsi enrichie d'un symptôme nouveau.

En 1878, M. Corre (1) rechercha à Nossi-Bé, l'hémoglobine dans les urines de ses malades atteints de fièvres bilieuses hématuriques. L'analyse spectrale lui donna des résultats très positifs et l'analyse chimique vint confirmer ces résultats. Il trouva aussi quelques globules sanguins mais numériquement hors de rapport avec la coloration de l'urine et quelques traces, dans certains cas, de pigment biliaire.

M. Corre proposa la dénomination de fièvre bilieuse hémoglobininurique à celle d'hématurique adoptée par Barthélemy-Benoît et à celle de mélanurique proposée par Bérenger-Feraud.

La découverte de M. Corre a été confirmée par les recherches ultérieures de Venturini. Mais si cette découverte a pu rendre compte de la couleur rouge que l'urine présente au début de l'accès elle a été, pour

(1) *Corre*. Démonstration spectroscopique de la présence du sang dans l'urine de la fièvre bilieuse hématurique ou mélanurique des pays chauds, 1878, t. XXIX.

tous les observateurs, pour M. Corre lui-même, impuissante à expliquer la couleur brune ou noire (vin de malaga ou noir de café) qui survient pendant l'acmé.

Le docteur Heinemann, de la Vera-Cruz, a attribué cette couleur à la méthémoglobine qu'il prétend avoir décelée à l'aide de l'analyse spectrale.

Louvet, nous l'avons dit, avait trouvé la réaction de Gubler et avait admis la présence de l'hémaphéine. Dans son traité des fièvres bilieuses et typhiques, M. Corre accepte ces résultats et explique ainsi la teinte noirâtre de l'urine pendant l'acmé.

Or, on sait que l'hémaphéine de Gubler n'a jamais correspondu à rien de défini. Par leurs travaux relatifs à cette question, MM. Engel et Kiener (1) ont établi que la réaction observée par Gubler est due :

1° En grande partie au produit que Jaffé a appelé *urobiline*. Ce produit est un dérivé non ferrugineux de l'hémoglobine, il en est plus éloigné que le pigment biliaire, il paraît même dériver de ce dernier. Jaffé l'avait extrait d'urines fébriles et de quelques urines normales laissées exposées à l'air, pendant un certain temps, pour qu'elles puissent s'oxygéner.

2° A divers *chromogènes* dont l'un, par oxydation, donne l'urobiline et dont les autres de nature inconnue présentent des couleurs variées.

3° A une faible quantité de pigments biliaires dont

(1) *Engel et Kiener*. Sur la réaction dite hémaphétique des urines. (Comptes rendus Soc. de Biologie, 1887).

la présence ne se manifeste que par la réaction de Huppert.

Ces auteurs pensent que les diverses colorations de l'urine se trouvent expliquées par la présence de l'hémoglobine d'une part et de l'autre par celle de l'urobiline et des divers produits qui l'accompagnent.

M. Corre, dans son *Traité des fièvres bilieuses et typhiques*, classe cette affection parmi les maladies qu'il appelle mixtes, c'est-à-dire qui résultent de deux causes combinées. Ces deux causes sont pour la fièvre bilieuse hématurique l'impaludisme et l'action climatique.

MM. Kelsch et Kiener, qui considèrent l'affection comme un accident pernicieux de l'impaludisme, la classent parmi les maladies malariennes dans leur *Traité des maladies des pays chauds*.

Depuis l'apparition de ces deux traités classiques, aucun travail n'a plus été publié sur cette affection.





ÉTIOLOGIE



Depuis que Barthélemy-Benoît a établi l'existence de la fièvre bilieuse hématurique dans diverses régions et a appris à la reconnaître, cette affection a été signalée avec plus ou moins de fréquence dans les zones tropicales des trois continents.

On l'observe dans l'Inde, la Cochinchine, mais elle paraît y être assez rare.

C'est sur la côte Occidentale d'Afrique et dans certaines régions de Madagascar qu'elle sévit avec le plus de fréquence.

On ne la rencontre jamais là où l'endémie malarienne n'existe pas, mais on ne l'observe pas indifféremment dans toute région palustre.

Elle paraît spéciale aux zones torrides, cependant on l'aurait observée dans la région littorale du bassin

Méditerranéen (Corre), où certains médecins italiens et grecs l'auraient considérée comme le résultat d'une intoxication produite par l'abus de la quinine (Tomaselli, Ughetti, Karamitsas).

On ne l'a observée dans nos climats que chez des individus nouvellement arrivés des pays chauds.

Les nègres et les mulâtres, qui sont généralement réfractaires à l'intoxication palustre, ne sont atteints que très rarement (cas signalés par Bérenger-Féraud, par Corre).

L'Européen n'est frappé qu'après un assez long séjour dans le pays, souvent après de nombreuses atteintes de fièvre intermittente.

L'origine palustre de cette affection est acceptée de tous les observateurs.

Mais nous avons vu comment Bérenger-Féraud cherchait à s'expliquer, par un refroidissement relatif, la plus grande fréquence des fièvres bilieuses hématuriques dans les mois de l'année où l'on observe le moins les maladies paludéennes, mais où se produisent, par contre, les plus grandes oscillations thermométriques. M. Corre (1) constate de même que ces accès sont le plus fréquents dans la saison fraîche, c'est-à-dire dans les mois où le sol est asséché, où les émanations sont les moins dangereuses et où les autres

(1) *Corre*. De l'hémoglobinurie paroxystique et de la fièvre bilieuse hématurique ou mélanurique des pays chauds, 1881, XXXV.

fièvres sont en décroissance manifeste, et il attribue au refroidissement une influence pathogène.

C'est ainsi qu'il a vu la maladie apparaître chez des individus qui passaient rapidement d'un milieu très chaud dans un milieu relativement froid.

Au Sénégal elle est fréquente chez les militaires et les commerçants qui, après un long séjour dans les localités de l'intérieur, arrivent sur le littoral rafraîchi par la brise marine.

Souvent la maladie éclate au moment d'un embarquement, au cours d'une traversée, ou chez des sujets provenant d'une région à température plus élevée.

Pour tous ces motifs, M. Corre attribue à un refroidissement relatif, une influence sur le développement de l'affection.





SYMPTOMES



L'affection ne débute presque jamais d'emblée ; très souvent un ou deux accès de fièvre intermittente précèdent l'apparition des symptômes pathognomoniques.

Bien que les accès de fièvre intermittente soient fréquents chez ces malades, ceux qui précèdent l'apparition de la maladie méritent d'être plutôt considérés comme des prodromes : ils ont une physionomie particulière marquée surtout pendant leur intervalle par l'exagération et la persistance de l'état saburral et de la lombalgie (Barth.-Benoît).

Au lendemain ou au surlendemain d'un de ces accès, après un intervalle apyrétique, mais pendant lequel persistent de la lassitude et des douleurs lombaires, apparaissent dans un nouvel accès (accès bilieux) les signes confirmatifs : frissons intenses, élévation rapide de la température (40°, 41° et plus), pouls accé-

léré (100, 120 pulsations), plein, mais plutôt mou (Corre). Céphalalgie sus-orbitaire intense, douleur à l'épigastre, sensation de plénitude dans les hypochondres. Augmentation de la rate et du foie.

L'ictère apparaît dès le début de l'accès. Bientôt des nausées, puis des vomissements bilieux surviennent; la langue est large, couverte d'un enduit blanchâtre, sans rougeur, ni à la pointe, ni au milieu.

La constipation est plus habituelle que la diarrhée.

Les urines attirent fortement l'attention du malade par leur teinte d'abord couleur groseille, puis rutilante comme du sang pur; vers l'acmé elles présentent la couleur du vin de Malaga ou même du café noir. Leur quantité est inférieure à la normale, elles sont fortement albumineuses et produisent un copieux dépôt.

Tout peut s'arrêter là. La fièvre, après avoir parcouru ses stades habituels, tombe, l'hématurie peut, quelques heures après, avoir disparu, l'ictère tend à s'effacer et vers le septième jour, le malade entre en convalescence.

Mais plus souvent un second, un troisième et plusieurs autres accès succèdent au premier.

Dans les cas légers, l'accès est unique, quelquefois un deuxième, rarement un troisième accès survient après une période d'apyrexie. L'urine dans l'intervalle revient à sa coloration habituelle pour reprendre la couleur anormale au début de l'accès suivant.

Ces intervalles entre deux accès consécutifs ne sont souvent que de simples rémissions d'autant plus courtes que le cas est plus grave.

Si la terminaison doit être favorable, ces rémissions s'accroissent davantage, sont plus longues, deviennent même des intermittences et tous les symptômes finissent par s'atténuer.

Si la maladie doit se terminer par la mort, les rémissions sont plus courtes, moins marquées et la fièvre peut devenir continue.

L'ictère s'accompagne alors d'éruptions (vésiculaires, bulleuses), de pétéchies; les urines sont très rares, peuvent même faire défaut (anurie avec ténésme); les vomissements redoublent d'intensité puis s'arrêtent, l'ictère rétrograde et peut même arriver jusqu'à avoir disparu, pour reparaitre quelques heures avant la mort.

La mort survient au milieu de phénomènes ataxo-dynamiques, dans le coma ou par collapsus.

L'urine contient ainsi que l'a constaté M. Corre, de l'hémoglobine en dissolution.

Cette hémoglobine est toujours accompagnée d'une forte proportion d'albumine, mais l'albuminurie s'arrête aussitôt ou quelque temps après que l'hémoglobinurie a disparu (Corre insiste particulièrement sur ce fait, il y voit l'absence de toute lésion néphrétique).

Outre l'hémoglobine à laquelle l'urine doit sa couleur rutilante au début de l'accès, l'urine contient encore, d'après MM. Kelsch et Kiener, de l'urobiline accompagnée de divers chromogènes et quelques traces de bile. C'est à cet ensemble et surtout à l'urobiline qu'est due la couleur sombre de l'urine pendant l'acné.

Quelques auteurs ont admis la présence de la méthémoglobine et de l'hématine dérivés de l'hémoglobine qui se produisent sous l'influence de certains poisons du sang.

MM. Kelsch et Kiener pensent que si la méthémoglobine existe, elle doit être en quantité très minime car on ne retrouve pas les raies caractéristiques qu'elle détermine dans le spectre.

Ces auteurs ont signalé un pigment qui se dépose lentement sous la forme de sédiment gris brun, assez abondant parfois pour occuper le tiers ou le quart de la capacité du vase. Ce pigment serait un dérivé de l'hémoglobine à divers états de transformation.

On a généralement trouvé quelques globules rouges, mais leur quantité est hors de tout rapport avec la coloration de l'urine. Ces globules ont presque toujours été rencontrés altérés dans leur forme (dentelés, crénelés, globuleux) et dans leur couleur. On a rencontré aussi certaines granulations à contour net, plus ou moins réfringentes que l'on a considérées comme des résidus de globules détruits.

On rencontre des moules granuleux hyalins, opaques en grande quantité, des débris épithéliaux.

La réaction de l'urine est acide.

La quantité d'urée est diminuée, les matières minérales y sont à peu près comme à l'état normal; on a cependant constaté souvent la présence d'oxalates de chaux et dans un cas (Louvet) de petites masses d'indigo urinaire.





ANATOMIE PATHOLOGIQUE



Nous avons déjà fait mention des lésions que Pellarin avait signalées comme spéciales à la fièvre bilieuse hématurique et comme caractéristique de cette affection. Ces lésions que MM. Kelsch et Kiener ont retrouvées, chez divers paludéens, et auxquelles ces auteurs ont donné leur véritable signification pathologique, étaient considérées par Pellarin comme dues à de l'apoplexie rénale et comme constituées tantôt par une infiltration sanguine, tantôt par un terme plus évolué de cette infiltration (abcès phlycténoïde).

Elles avaient leur siège dans la substance corticale, leur forme était celle d'un cône dont la base venait apparaître, semblable à une ecchymose noire, à la surface des reins fortement décolorée ; leur sommet dirigé vers le hile ne pénétrait jamais dans la substance

tubuleuse (colonnes de Bertin) qui contrairement à la substance corticale était fortement hyperémiee.

A part ces lésions signalées par Pellarin, on ne trouve chez les autres auteurs que des signes d'hyperémie du foie, de la rate, des reins ; aucune lésion caractérisée n'a été indiquée.

Pour Corre c'est l'hyperémie qui est l'altération ordinaire, « hyperémie éminemment active, dit-il, occasionnée par la nécessité d'un travail tout à fait anormal. C'est le premier anneau de la chaîne des lésions paludiques ». Les lésions hémorrhagiques sont, pour cet auteur, l'exception.

Dans leur intéressante étude sur le rein paludéen, MM. Kelsch et Kiener (1) ont noté des lésions qu'ils décrivent comme pathognomoniques du symptôme hémoglobinurie, symptôme qu'ils ont les premiers fréquemment constaté dans les diverses formes graves de l'impaludisme et qu'on observe également plus ou moins accentué dans les diverses pyrexies infectieuses de nos climats.

Ces auteurs ont étudié la succession des lésions que l'impaludisme produit dans le rein ; ils ne considèrent pas ces lésions comme spéciales à l'impaludisme ; « les impressions morbides, disent-ils, peuvent être variées, le mode de réaction des tissus reste toujours fondamentalement le même. » Ce qui pour eux est spécial

(1) *Kelsch et Kiener*. Les altérations paludéennes du rein. (Archiv. de physiologie, 1882).

à l'impaludisme, c'est la persistance, le retour incessant des troubles viscéraux.

Dans ces conditions les lésions que l'infection, à chaque manifestation, détermine, au lieu de disparaître se trouvent entretenues et entraînées à une évolution chronique.

Cette évolution, dans l'impaludisme comme dans toute pyrexie infectieuse, peut aller de la simple hyperémie accompagnée de ce qu'on a appelé néphrite catarrhale jusqu'à la néphrite brightique bien caractérisée. C'est chez des sujets enlevés au cours de l'impaludisme qu'on a le plus souvent occasion d'observer les stades intermédiaires. Dans les autres infections on n'observe ordinairement que le stade initial si le malade succombe à sa pyrexie, ou bien le stade final s'il succombe aux troubles produits par sa néphrite.

C'est donc en étudiant le rein paludéen que ces auteurs ont pu mettre en lumière « chaque lésion élémentaire, suivie dans sa marche, aux différentes époques de l'intoxication palustre ».

Ils n'ont accordé qu'une minime importance à la prolifération et à la desquamation épithéliale des tubes droits ; ces lésions qui s'observent dans toutes les infections sont sans avenir, elles se réparent aisément et ne participent pas au processus d'évolution.

L'attention des auteurs s'est portée sur les tubes contournés, sur les glomérules et sur les branches larges de Henle ; c'est dans ce domaine de la fonction sécrétoire que s'accomplit la série des altérations morbides.

Dans un premier stade on n'observe que de la congestion avec *hématurie* ou *hémoglobinurie* et certains troubles sécrétoires qui sont la conséquence de cette congestion. Ensuite surviennent des altérations subinflammatoires, dans lesquelles on peut reconnaître la tendance soit à la sclérose du tissu conjonctif soit à l'hyperplasie des éléments épithéliaux.

Pour ces auteurs c'est à ce premier stade que les accidents hémoglobinuriques de la fièvre bilieuse hématurique, aussi bien que des autres formes de l'impaludisme, se rapporteraient.

Nous allons donc résumer sommairement la partie du mémoire qui s'y rapporte.

Les sujets n'ont présenté au point de vue clinique aucun antécédent paludéen ou n'ont présenté que de légères atteintes de fièvre intermittente. Accès pernicieux, issue funeste, rapide; urine albumineuse couleur brun sombre, hémoglobine en dissolution, dépôt brunâtre composé principalement d'une matière granuleuse brune, amorphe ou moulée en longs cylindres effilés à leurs extrémités, renfermant en outre quelques cylindres hyalins, des leucocytes et des globules rouges la plupart altérés dans leur forme. Dans d'autres cas urines rutilantes et globules rouges bien conservés et aucune trace d'hémoglobine en dissolution.

Caractères macroscopiques. — Reins augmentés de volume et de poids, quelquefois cette augmentation n'est qu'à peine sensible, la forme extérieure et la

consistance sont normales. La surface présente une coloration hématiche intense et à la coupe les pyramides présentent une couleur rouge plus franche.

Caractères histologiques. — Les tubes contournés et les branches ascendantes des anses de Henle présentent en général un faible et uniforme agrandissement de leur calibre, sans bosselures ni varicosités.

L'épithélium tuméfié présente une teinte hématiche brune ou sépia, réfractaire au carmin, due à la présence de très fines granulations jaune ocre ou brunâtres, parfois à une sorte d'imprégnation diffuse de la matière colorante extrêmement divisée.

Cette teinte masque les noyaux de l'épithélium, colorés par le carmin, ils n'apparaissent qu'à peine même après l'action de l'acide acétique ; on voit ces noyaux en voie de division (nucléoles en bissac).

La matière protoplasmique est gonflée ; elle limite la lumière du canal par un contour frangé, déchiqueté, quelques cellules se terminent du côté de la lumière par un renflement hémisphérique incolore, translucide ; des éléments sphériques paraissant formés de la même matière et d'une autre matière brune granuleuse identique à celle du protoplasme cellulaire s'accumulent dans la lumière du canal. Ces éléments sont sans paroi propre ni noyaux, et sont réfractaires aux actions colorantes. Ils se fusionnent en moules cylindriques et, suivant la prédominance de la matière hyaline ou pigmentaire, ils sont homo-

gènes, pâles, semblables à une solution épaisse de gomme arabique, ou bien ils sont opaques, granuleux et brunâtres; d'autres, translucides dans la majeure partie de leur longueur, présentent çà et là des blocs de matière granuleuse, opaque, des granulations brunes, isolées, des noyaux de cellules épithéliales, des hématies incorporées dans la substance hyaline.

Il s'agit là d'une sécrétion pathologique se rattachant aux désordres morphologiques que ces cellules présentent, car ces cellules ne sécrètent à l'état normal aucune mucosité, n'étant nullement comparables aux cellules caliciformes des muqueuses.

Un grand nombre de tubes se trouvent obstrués par tous ces produits de sécrétion et de rupture cellulaire qui forment moule dans leur calibre.

Les glomérules partagent cette destinée pathologique. L'épithélium qui tapisse la capsule de Bowman, est tuméfié et granuleux, il sécrète activement des globules muqueux qui s'accumulent entre la couche épithéliale et le peloton vasculaire.

Les glomérules eux-mêmes présentent des altérations d'ordre mécanique : on y observe assez souvent une dilatation partielle d'un lobule ou d'une anse vasculaire formant anévrysme ou varice.

Fréquemment aussi une anse déchirée, a donné lieu à une petite hémorragie interstitielle, à foyer plus ou moins diffus, ou bien le sang s'étant fait jour dans la capsule, la remplit plus ou moins complètement et refoule le glomérule vers son pédicule.

S'il y a eu hémoglobinurie, cas le plus ordinaire, les glomérules sont rendus opaques par de fines granulations pigmentaires déposées dans les cellules des parois vasculaires.

Cette matière pigmentaire qui se forme dans les cellules épithéliales diffère du pigment mélanique ; ce dernier ne se forme que sous l'influence de la mǎlaria, ses granules sont noirs et anguleux.

Le pigment dont il s'agit ici, est gris brunâtre, à granules arrondis, sa formation n'est nullement spéciale à l'intoxication palustre, elle se produit dans les divers cas où les globules sont en dissolution dans le sang, son origine est certainement hématique. Ce pigment se forme dans les cellules épithéliales et spécialement celles des tubes sécréteurs ; le protoplasme paraît exercer une action réductrice sur l'hémoglobine dont ces cellules sont imprégnées.

Ce pigment s'échappe de la cellule entraîné par le flux hyalin.

Lorsque l'hématurie existe seule, le sédiment urinaire renferme des moules hyalins et des globules rouges bien conservés, mais il n'y a pas de matière pigmentaire.

Avec une quantité assez notable de ce pigment coïncide ordinairement le passage d'une certaine quantité d'hémoglobine et d'autre part le passage d'une certaine quantité d'hémoglobine s'accompagne habituellement d'une extravasation plus ou moins abondante de globules rouges qu'on retrouve altérés.

La présence de cette matière pigmentaire dans

l'urine s'observe quelquefois transitoirement chez les malades atteints d'affections rénales chroniques et indique une congestion passagère des reins.

C'est principalement dans les pyrexies graves qu'on rencontre cette matière pigmentaire.

MM. Kelsch et Kiener ont souvent rencontré les lésions que Pellarin avait décrites ; ce sont des obstructions produites dans les tubes contournés ou dans les tubes droits, par des masses de globules rouges échoués en ce point de leur trajet intertubulaire et subissant de la part des cellules épithéliales une véritable digestion.

Ces foyers sont disséminés dans la substance corticale. L'épithélium qui tapisse les tubes au niveau de ces obstructions renferme de grosses granulations brunes et parfois des globules rouges encore reconnaissables quoique sphériques et rapetissés. Parmi ces granulations petites ou grosses, déposées dans l'épithélium ou dans la lumière des tubes, les unes avaient pris sous l'influence du sulfure ammonique une couleur noir de charbon, les autres une nuance noir verdâtre, d'autres avaient conservé leur couleur originelle.

Cette réaction montre que les dérivés pigmentaires de l'hémoglobine subissent dans les tissus des transformations chimiques de plus en plus profondes dont les caractères morphologiques du pigment ne rendent pas toujours compte et qui aboutissent à la mise en liberté du fer.

Ces foyers sont fréquents dans les reins paludéens chroniques. La couleur brunâtre de ces reins empêche

souvent de voir les taches noires par lesquelles la lésion se manifeste à la surface de l'organe ; ces taches ne sont visibles que sur des reins dont la substance corticale est pâle comme c'est le cas à la suite d'une perte globulaire considérable. C'est pour cela que Pellarin rattachait ces lésions à l'hématurie qui les rendait évidentes, alors qu'elles devaient se rapporter à des hématuries antérieures peut-être passées souvent inaperçues.

Les tubes collecteurs ne paraissent jouer qu'un rôle de conduite pour les produits pathologiques qui prennent naissance dans les tubes sécréteurs.

Leur épithélium est cependant quelque peu altéré, çà et là quelques cellules cylindriques proéminent au dessus des autres et se terminent par un renflement vésiculeux, mais aucun fait ne témoigne d'une desquamation catarrhale, ce phénomène paraît se produire plutôt dans les tubes grêles de Henle. On y trouve des tubes hyalins et granuleux, on observe aussi des amas de globules rouges bien conservés dans leur forme, ce qui fait penser que ces globules ont été extravasés directement dans ces tubes.

Il ressort du travail de MM. Kelsch et Kiener que les lésions caractéristiques de l'hémoglobinurie survenant au cours de l'impaludisme sont donc : opacité du glomérule due aux granulations déposées dans les cellules du réseau capillaire, teinte diffuse et granuleuse des épithéliums des tubes sécréteurs, dans les cas de forte déglobulisation, couleur pâle de la

substance corticale mettant en évidence les taches brunes signalées par Pellarin ; ces lésions s'accompagnent d'hyperémie de l'organe, d'une sécrétion anormale des cellules sécrétrices (commencement de néphrite) et de l'extravasation de quelques globules sanguins aussitôt attaqués par le protoplasme des cellules sécrétrices et altérés dans leur forme et leur composition.

La fièvre bilieuse hématurique n'étant pour ces auteurs qu'une forme de l'impaludisme, ce sont ces lésions qu'on doit s'attendre à y rencontrer.





OBSERVATION



Les pièces que nous avons étudiées ont été adressées à M. le professeur Nepveu par le docteur Delage, médecin à Libreville.

Voici l'observation du malade telle que le docteur Delage l'a rédigée :

« Sujet anglais, 28 à 30 ans, pas d'antécédents notables, est au Congo depuis trois ans. A eu à diverses reprises de nombreux accès de fièvre paludéenne, mais ne présente que pour la première fois une atteinte de bilieuse hématurique.

« A été pris le 24 juillet dernier d'un accès violent avec frissons. Vomissements bilieux et urines noires (vin de malaga). Ictère prononcé.

« Le 25 au matin la température axillaire est à 39°5, les urines sont rares (100 à 120 grammes en 24 heures),

noires, fortement albumineuses, contiennent quelques globules rouges.

« Amélioration notable dès le lendemain où la température tombe pour ne plus remonter.

« Les urines deviennent claires, mais restent rares, l'albumine disparaît, l'ictère pâlit.

Les vomissements qui' avaient cessé reparaissent au bout de deux ou trois jours, deviennent incoercibles et sont d'aspect bilieux ; la diarrhée s'établit et c'est dans cet état que le malade meurt, sans fièvre, avec toute sa connaissance, le 5 août au matin.

« L'autopsie a été pratiquée cinq heures après la mort, les viscères, foie, rate et reins étaient augmentés de volume.

Les fragments d'organes que le docteur Delage a recueillis ont été plongés, pendant 24 heures, dans le liquide osmo-chromacétique, puis dans l'alcool absolu, chaque fragment, rein, rate, cœur et foie, a été mis dans un flacon particulier. L'alcool absolu a été renouvelé avant l'envoi en France.

Pour l'examen microscopique nous nous sommes servis du liquide de Ziehl, de l'hématoxyline et de l'éosine.

Macroscopiquement les fragments de reins offraient à la surface un pointillé rouge sombre (glomérules de Malpighi) et des taches brunâtres qu'à un faible grossissement nous avons reconnues comme formées par de la matière pigmentaire dénuée de globules et obstruant les tubuli,

Les glomérules présentaient des anses vasculaires

dilatées, quelques-unes rompues ; des globules rouges étaient extravasés dans la cavité glomérulaire.

La surface des glomérules était opaque, couverte de granulations sombres.

L'épithélium de la capsule de Bowman était tuméfié, finement granuleux ; active prolifération cellulaire, en certains points les cellules recouvrant le peloton vasculaire avaient jusqu'à trois ou quatre noyaux.

Les canalicules contournés nous ont présenté les mêmes altérations, protoplasme tuméfié, rempli de fines granulations, cellules allongées et diminuant de beaucoup la lumière du canal. Certaines cellules épithéliales contenaient des globules rouges décolorés et déformés, des granulations pigmentaires. L'intérieur des canalicules était en grande partie obstrué par des moules granuleux et hyalins.

Dans les branches descendantes aucune grosse lésion, quelques moules hyalins et granuleux que nous avons rencontrés encore dans les branches ascendantes. Les tubes collecteurs ne nous ont rien présenté de particulier.

Les capillaires étaient partout extrêmement dilatés. Nous avons remarqué, en certains points, des cellules mélanifères et éosinophiles.

La gaine conjonctive des petites artérioles était très épaisse, les cellules musculaires et les cellules endothéliales étaient gonflées et infiltrées de fines granulations pigmentaires jaune noirâtre.

Le tissu conjonctif était très épaissi partout, l'espace

intercanaliculaire était doublé, triplé de volume grâce à la quantité de jeunes cellules qui infiltraient le tissu conjonctif, à la dilatation des vaisseaux et aux globules rouges extravasés.

Le sang nous a présenté tous les caractères du sang paludéen, globules rouges plus petits, nombreux globulins, matière pigmentaire jaune ocre, pigment mélanique et cellules mélanifères, nombreuses cellules éosinophiles.

Les fibres musculaires du cœur ne nous ont présenté aucune espèce d'altération.

Le foie avait les caractères ordinaires du foie paludéen, capillaires dilatés, remplis de masses pigmentaires, les espaces conjonctifs de Kiernan étaient agrandis, remplis de jeunes cellules, la veine centrale du lobule était très dilatée et autour d'elle rayonnait, allant en décroissant, la matière pigmentaire jaune ocre.

La rate nous a présenté aussi les mêmes altérations habituelles dans le paludisme : dilatation des vaisseaux, prolifération du tissu conjonctif et quantité considérable de pigment mélanique.

M. le professeur Nepveu a cherché à obtenir quelques réactions avec l'alcool absolu où avait macéré le foie.

La liqueur de Fehling n'a donné aucune réaction.

Le nitro-prussiate de soude à 5 o/o, additionné de quelques gouttes d'une solution caustique de soude

à 30 0/0, puis d'acide acétique, a déterminé une couleur bleu verdâtre que quelques gouttes d'acide sulfurique ont accentuée.

Cette couleur ne pouvait tenir qu'à de l'indol transformé en indican.

En effet, l'acide picrique en dissolution dans la benzine laisse déposer dans le liquide de longues aiguilles rouges d'acide indol pulpurique d'où l'indol a pu être mis en liberté.

La présence de cet indol dans le liquide de macération des viscères et notamment du foie, concorde avec la présence de l'indigo urinaire que Louvet avait trouvé dans les urines.





PATHOGÉNIE



Au point de vue pathogénique les avis sont partagés ; nous avons déjà indiqué sommairement les deux opinions qui ont cours, l'une est celle de M. Corre. l'autre celle de MM. Kelsch et Kiener.

M. Corre trouve de nombreuses analogies entre la fièvre bilieuse hématurique et cette affection qu'Harley avait fait connaître en 1865 et qui depuis, sous le nom d'hémoglobinurie paroxystique ou hémoglobinurie *à frigore* a été l'objet de nombreuses observations.

M. Corre reconnaît dans l'ensemble de leurs manifestations symptomatiques : même allure intermittente, même symptôme culminant l'hémoglobinurie, même tendance à l'ictère hématurique. Il constate, en outre, qu'au point de vue étiologique de nombreux cas d'hémoglobinurie paroxystique surviennent chez des paludéens et que réciproquement le rôle du froid, nettement

constaté dans l'hémoglobinurie paroxystique, semble intervenir également dans l'étiologie de la fièvre bilieuse hématurique. A cela il ajoute encore que l'hémoglobinurie paroxystique a quelquefois cédé au sulfate de quinine, l'agent curatif par excellence de la fièvre bilieuse hématurique.

L'hémoglobinurie paroxystique se déclare, en effet, sous l'influence du froid, chez des sujets affaiblis par le paludisme ou par la syphilis. Elle se manifeste avec pâleur du visage, parfois un peu de cyanose, souvent une couleur jaunâtre de la peau, des frissons, de la gêne aux reins, à l'épigastre, dans le bas-ventre, prostration des forces, bâillements, pandiculations, albuminurie accompagnant des urines rouges ou couleur vin de Malaga.

La température s'élève souvent et retombe l'accès terminé.

L'accès survient une heure environ après l'exposition au froid, dure quelques heures, et disparaît dès que le malade se tient au chaud.

Nous avons dit au chapitre étiologie comment une influence sur le développement de la fièvre bilieuse hématurique serait déterminée par des conditions météorologiques, et spécialement par un abaissement relatif de la température.

Aussi, M. Corre voit-il dans ces deux affections un processus commun et parmi les nombreuses théories pathogéniques qui ont été émises au sujet de l'hémoglobinurie paroxystique, M. Corre adhère à celle de Murri, de Bologne, et adopte cette théorie pour expli-

quer la pathogénie de la fièvre bilieuse hématurique (1).

En 1880, Murri, professeur de clinique médicale à l'Université de Bologne, s'assura tout d'abord que c'est réellement le froid qui produit les accès hémoglobinuriques chez les malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, puis, d'après la qualité des sécrétions produites, il voulut interroger les fonctions des reins. Faisant pour cela uriner ses malades d'heure en heure, qu'il y eut accès ou non, cet observateur constata, chez deux de ses sujets, que d'abord la quantité d'urine diminuait, qu'ensuite apparaissait l'albumine, que finalement apparaissait l'hémoglobine accompagnée de cylindres plus ou moins nombreux, la quantité d'urine restant toujours restreinte. L'accès fini, l'hémoglobine disparaissait la première, puis l'albumine et enfin la quantité d'urine devenait assez abondante pendant les premières heures qui suivaient.

Si le malade au début de la crise regagnait son lit, l'urine contenait parfois un peu d'albumine, d'autres fois elle n'en contenait pas et tout se traduisait par de l'oligurie.

Ces symptômes, que Murri avait pu relever chez deux de ses malades, étaient moins faciles, impossibles même à relever chez les autres à cause de l'apparition subite de l'hémoglobinurie et de ce que l'oligurie était moins prononcée.

(1) *Murri*. *Riforma medica*, 1880.

Ces symptômes étaient l'indice d'une hyperémie passive, d'une stase des reins.

Ayant noté chez l'un de ces malades une coloration bleuâtre des extrémités et de la face, chez l'autre un œdème des mains et des pieds et de la congestion du foie, Murri conclut que la stase est, sinon générale, au moins très diffuse. Passant alors en revue toutes les causes physico-pathologiques connues d'un pareil trouble de la circulation, Murri admet comme cause essentielle un état d'excèsif épuisement des centres nerveux de l'action réflexe vaso-motrice. Pour lui, les excitations thermiques de la périphérie sont réfléchies comme action dilatatrice et non comme action de resserrement.

Le diamètre des canaux vasculaires augmente, la pression artérielle diminue et le cours du sang dans les capillaires subit un notable ralentissement. Voilà comment le professeur de Bologne explique l'oligurie et l'albuminurie.

Comment explique-t-il que dans ces conditions l'hémoglobinurie apparaisse.

Murri n'admet pas l'action d'un agent dissolvant des globules, car, à côté des globules rouges dissous, il s'en trouve quelquefois qui ne le sont pas, qui sont même nettement conservés; puis, si on ajoute une goutte de sang à de l'urine hémoglobinurique, les globules introduits s'y conservent parfaitement.

Ensuite, pour cet observateur, l'accès n'est pas subordonné à la dissolution globulaire, comme l'admet Lichthéim, puisqu'il commence avant et peut s'ar-

rêter sans que les globules aient été dissociés. La dissolution des globules n'est donc pas la cause de l'accès, mais elle est au contraire subordonnée à cet accès.

Ayant observé des globules rouges à altérations considérables chez un de ses malades dont les signes stasiques étaient très légers, mais qui en revanche rendait une grande quantité d'hémoglobine, Murri conclut de ces altérations, que les globules se détruisent dans les vaisseaux et que le siège du processus morbide réside dans les globules eux-mêmes. Les globules porteraient en eux dès leur naissance la raison de leur manque de résistance et la cause en serait dans leurs noyaux producteurs.

Les éléments dont l'action est le plus énergique pendant les paroxysmes étant le froid et l'acide carbonique accumulé par suite du ralentissement de la circulation, le froid et l'acide carbonique sont, pour Murri, les causes déterminantes de l'hémoglobinurie, la cause première étant un épuisement excessif des centres réflexes vaso-moteurs et une moindre résistance des globules.

L'hémoglobine passe par les reins, si sa quantité est trop grande, une partie pénètre dans les lacunes lymphatiques, où, par les transformations qu'elle subit, elle donne lieu à la teinte subictérique.

C'est cette théorie et un processus analogue que M. Corre adopte pour expliquer les accès de fièvre bilieuse hématurique. La quantité d'hémoglobine mise en liberté sera ici plus considérable, il se produira par

conséquent un vrai ictère hématique, de la polycholie qui déterminera les vomissements bilieux, de la fièvre, en un mot des symptômes plus bruyants.

Pour MM. Kelsch et Kiener, la pathogénie de la fièvre bilieuse hématurique serait moins complexe, mais aussi moins facile à s'expliquer ; l'agent palustre n'agit pas seulement en attaquant directement le globule et en transformant l'hémoglobine en pigment mélanique, ainsi que le fait a été observé par Laveran, Marchiavaa et Celli. mais par les toxines qu'il sécrète, l'agent palustre agirait encore comme un poison destructeur des globules sanguins en mettant l'hémoglobine en liberté dans le sérum.

C'est cette action destructrice de l'agent palustre qui constitue la pathogénie de l'affection, les phénomènes bilieux et l'hémoglobinurie sont la conséquence des moyens d'élimination de l'hémoglobine ainsi mise en liberté dans le sang.

Cette cause pathogénique et les processus qui donnent lieu aux accidents de la fièvre bilieuse hématurique n'auraient rien de spécial à cette maladie. Ce seraient des faits généraux et communs à différentes formes de l'impaludisme.

L'hémoglobine mise en liberté par le poison palustre et circulant dans le courant sanguin s'éliminerait par différentes voies : tantôt elle passerait directement par les reins, produisant ainsi l'hémoglobinurie que ces auteurs ont les premiers observée dans certaines formes graves d'impaludisme ; tantôt l'hémoglobine s'éliminerait en produisant une plus forte sécrétion de

bile, donnant ainsi lieu à ces états bilieux si communs dans toute la pathologie tropicale. Pour ces auteurs, même dans les cas où il semble être étranger à l'affection, le paludisme intervient et lui seul est cause de ces états bilieux ; car l'agent palustre se combinerait souvent aux autres agents pathogènes en exerçant une action prépondérante, alors même que les manifestations cliniques qui lui sont habituelles se trouveraient masquées.

Dans quelles conditions, est-ce tantôt par un procédé, tantôt par un autre que s'élimine l'hémoglobine mise ainsi en liberté dans la circulation ?

MM. Kelsch et Kiener en cherchent vainement la raison dans les travaux de Ponfick et dans ceux d'Aanassiew.

A la suite de nombreuses expériences, Ponfick et Aanassiew, chacun de son côté, ont indiqué diverses conditions de destruction globulaire et ont cru remarquer quels processus d'élimination correspondaient à ces diverses conditions.

Ponfick (1) fait connaître deux modes différents de destruction des globules : sous l'influence de certains agents, l'hémoglobine se dissout dans le plasma, abandonnant le globule dont il ne reste plus que le stroma décoloré ; sous l'influence d'autres agents, le globule est réduit en fragments, ces fragments, charriés pendant quelque temps dans le courant circulatoire,

(1) *Ponfick*. Berl. Klin., 1883.

peuvent être détruits comme tels ou subir ultérieurement la dissolution de leur hémoglobine.

Ce qu'il y a de commun dans les deux modes de destruction, c'est que l'hémoglobine dissoute devient une substance étrangère dont l'organisme cherche à se débarrasser par une voie plus ou moins détournée, en sorte que la destruction globulaire est beaucoup plus funeste qu'une saignée équivalente dont les pertes sont bientôt réparées.

Dans les cas où les globules sont réduits en fragments, ces fragments sont repris par la rate qui leur fait subir une élaboration régressible. Cette glande augmente alors rapidement de volume et constitue une tumeur spodogène (de σποδος écume ou scorie). Ce travail se produit très vite, et il est en général achevé en quelques semaines.

Lorsque l'hémoglobine est, au contraire, dissoute dans le plasma, son premier émonctoire est le foie, qui sécrète une bile extrêmement riche en matière colorante. On peut dire que toute quantité d'hémoglobine qui ne dépasse pas un sixième de la masse totale de cette substance, est ainsi consommée par le foie, dont l'action reste silencieuse et ne se manifeste par aucun symptôme extérieur, sauf la coloration des fèces.

Lorsque la quantité de l'hémoglobine dissoute dépasse un sixième, un autre organe dépuratoire, le rein, entre en fonction et alors apparaît l'hémoglobinurie. C'est toujours une fâcheuse complication, parce que le passage de cette substance anormale irrite la glande et produit l'inflammation.

Dans les cas favorables, cependant, le concours des trois glandes, rate, foie et reins, peut suffire à débarrasser l'organisme et la guérison peut s'établir en quelques jours. L'accroissement progressif de la force du cœur et la polyurie qui en résulte balayent peu à peu les moules urinifères et rendent la liberté aux voies d'excrétion.

Dans les cas graves, enfin, l'oblitération des tubuli est si étendue, l'augmentation compensatrice de la pression sanguine est si insuffisante que l'anurie survient bientôt, et la mort est le résultat de la rétention de l'hémoglobine et de ses dérivés, jointe à celle des produits de l'excrétion urinaire.

Parmi les phénomènes particuliers à cette forme grave, Ponfick range l'ictère qui, d'après ses observations, manque constamment dans le premier degré du processus et n'apparaît dans le deuxième que faible et transitoire. Cet ictère est, pour Ponfick, essentiellement hématogène et il se lie aux transformations d'ordre chimique que l'hémoglobine subit dans le sang ; il est l'expression de l'insuffisance fonctionnelle des glandes. Toutes les fois que l'agent destructeur des globules a mis en liberté plus d'hémoglobine que le foie, la rate et les reins n'en peuvent élaborer et éliminer dans un temps donné, l'hémoglobine se transforme bientôt en méthémoglobine et en hématine, puis en matière colorante biliaire qui se fixe dans les tissus.

MM. Kelsch et Kiener font à cette théorie, en ce qui concerne la signification de l'ictère, l'objection que ce

phénomène n'est pas, comme le croyait Ponfick, lié exclusivement aux formes très graves de l'hémoglobi-nhémie; dans bien des cas il est, au contraire, l'un des premiers indices de la destruction globulaire et il suit de près la polycholie. C'est ce qui a lieu notamment, disent-ils, dans l'action d'un poison du plus haut intérêt physiologique, la toluylendiamine. Stadelmann qui étudia ce poison en 1881, montra qu'il excite aux plus faibles doses la sécrétion biliaire et qu'il produit un ictère par résorbti^on, dépendant de l'épaississement de la bile et de son difficile écoulement dans ses conduits.

Aanassiew divise lui aussi les agents destructeurs des globules en deux catégories, l'eau, la glycérine, l'iode dissolvent immédiatement les globules; ils ne laissent dans le plasma sanguin aucun débris morphologique des globules, mais seulement de l'hémoglobine dissoute. Si l'hémoglobine dissoute est en quantité notable, elle est rapidement éliminée par les reins, et les animaux présentent de l'hémoglobinurie sans ictère et sans tuméfaction de la rate, qui reste petite et rouge clair. En plus faible proportion, l'hémoglobine peut passer dans le foie, la rate, la moelle osseuse et y subir des transformations.

Les agents de la deuxième catégorie, dont la toluylendiamine est le type, agissent sur les globules en les fractionnant; des granulations colorées se retrouvent dans le plasma, qui ne renferme pas d'hémoglobine dissoute. Les débris globulaires sont alors repris par le foie, où ils déterminent la polycholie et

l'ictère et par la rate qui devient volumineuse, rouge noir. L'hémoglobinurie survient plus tard, et seulement dans les hauts degrés de l'intoxication.

L'auteur reconnaît que cette distinction entre l'action des agents n'est pas absolue et que l'acide pyrogallique et d'autres ont un mode d'action intermédiaire à ceux de la glycérine et de la toluylendiamine.

MM. Kelsch et Kiener estiment que des études plus approfondies sur la manière dont les globules sont attaqués par les divers agents toxiques, pourront seuls établir si la distinction entre le procédé par dissolution et le procédé par fragmentation est légitime et pratique, et si le rôle de la rate et de la moelle osseuse, d'une part, du foie et des reins, d'autre part, est réellement subordonné à cette altération élémentaire des hématies. « Il y a dans tout cet échafaudage, disent-ils, quelque chose d'artificiel résultant de ce qu'il n'existe pas de procédé sûr pour reconnaître la présence de l'hémoglobine dissoute dans le plasma. »

« En ce qui concerne l'action des organes, continuent-ils, les propositions trop absolues de Ponfick et d'Aanassiew ne tiennent pas compte suffisamment de leur suppléance réciproque et de la variabilité de leurs actions, suivant l'espèce animale et suivant le mode d'administration du poison. »

Il résulte des recherches que M. Kiener a faites en collaboration avec M. Engel, que les résidus pigmentaires et les organes où ils sont élaborés varient pour un même agent, la toluylendiamine, suivant qu'on expérimente chez le lapin ou chez le chien, et chez le chien

suivant le mode d'administration du poison et même suivant le sujet en expérience.

Les études de MM. Kelsch et Kiener ont faites sur les caractères généraux du sang dans l'intoxication paludéenne leur ont permis de conclure à la destruction des globules rouges, par les altérations de forme, par la décroissance numérique des hématies et par la diminution de la quantité d'hémoglobine qui, quelquefois, a été trouvée atteignant par globule jusqu'à la moitié de la normale. Mais ces auteurs ne sauraient déduire de ces faits aucun indice sur le mode de destruction des globules rouges dans la malaria, et encore moins établir quelles conditions président à l'élimination de l'hémoglobine par telle ou telle voie.

En attribuant à l'agent palustre la pathogénie des accidents bilieux observés dans les pays chauds, MM. Kelsch et Kiener sont en désaccord avec la majeure partie des praticiens ayant exercé dans les régions tropicales; ils refusent au climat toute action pathogénique, alors que tous les autres auteurs s'accordent à reconnaître au climat une action qui, bien que mal déterminée, se porterait plus spécialement sur les fonctions du foie et produirait ainsi ces phénomènes bilieux si spéciaux à la pathologie tropicale observés dans les états morbides les plus divers ou pouvant même à eux seuls constituer la maladie (fièvre bilieuse inflammatoire, fièvre d'acclimatement).

Ces phénomènes bilieux ne sauraient dans tous les cas relever de l'intoxication palustre, car on les observe fréquemment avec les mêmes caractères cliniques dans

des régions tropicales où l'endémie palustre ne sévit jamais, telles Taïti et certaines autres îles de l'archipel polynésien ; il faut donc, pour ces localités, une autre cause que l'impaludisme.

En outre, dans les régions maremmatiques de nos climats, les phénomènes bilieux et l'hémoglobinurie sont très rares, il faudrait donc admettre que la propriété de détruire les globules sanguins ne serait acquise au poison palustre que par le fait de son origine tropicale. MM. Kelsch et Kiener y ont pensé, car ils reconnaissent que, contrairement à ce qui se passe pour les autres poisons destructeurs des globules sanguins, il n'est pas nécessaire que le poison palustre agisse à haute dose ou soit très toxique pour produire cette destruction, puisque la fièvre bilieuse hématurique n'est pas une des formes les plus graves de l'intoxication, que la mélanémie y est en général peu prononcée et que dans les formes les plus graves, telles que les cérébrales, les algides, les accidents résultant de la mise en liberté de l'hémoglobine sont relativement rares ; et ces auteurs reconnaissent alors qu'une condition paraît avoir une grande influence, c'est la qualité particulière que le poison doit à son origine tropicale. Ils ne veulent cependant pas regarder cette condition comme indispensable, quoiqu'ils conviennent de l'importance qu'elle présente. Ces faits, disent-ils, ne seront bien expliqués que quand la biologie de la plasmodie palustre sera mieux connue.

MM. Kelsch et Kiener reconnaissent encore qu'une autre condition semble également avoir une influence

prédisposante sur la production de la fièvre bilieuse hématurique; c'est le séjour prolongé de l'individu dans les pays chauds et l'ancienneté de son intoxication palustre, mais cette condition, encore, ne serait pas indispensable.

On voit donc que si la destruction des globules est reconnue de tous comme étant la genèse des accidents constitutifs de la maladie, la cause de cette destruction et les conditions dans lesquelles elle s'opère sont encore entourées de la plus grande obscurité.

Par quel processus l'hémoglobine, qui se trouve à l'état de corps étranger dans le plasma sanguin, s'élimine-t-elle de l'organisme et produit-elle les divers accidents de la maladie ?

Nous avons vu que Stadelman a produit un ictère expérimental à l'aide de faibles doses de poison destructeur de globules sanguins, l'hémoglobine dissoute dans le sang en petites quantités était transformée par le foie en une bile plus épaisse qui, coulant difficilement dans ses conduits, produisait l'ictère par polycholie et par résorption.

Ce rôle du foie dans la production de l'ictère a été mis en évidence par les expériences de Tarchanoff répétées par Vossius; de la bilirubine injectée dans les veines d'un animal bien portant ne se dépose pas dans les tissus et ne passe pas dans l'urine, mais elle est reprise par le foie qui sécrète alors une bile plus riche en matière colorante et plus visqueuse.

D'autre part on sait, par les recherches de Langhaus et de Quincke, que la transformation de l'hémoglobine

en bilirubine est constante dans les extravasations sanguines. C'est à cette bilirubine formée au niveau des tissus que sont dues les taches jaunes succédant aux ecchymoses, à côté des taches brunes dues au dépôt des granulations ferrugineuses.

Nous avons vu comment Ponfick a obtenu expérimentalement un ictère dû à la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire dans le réseau sanguin quand la rate, le foie et les reins ne suffisaient pas à éliminer une trop grande quantité d'hémoglobine.

Il est donc probable que l'ictère se produit à la fois par ces deux processus, c'est-à-dire par polycholie avec résorption consécutive et par transformation au niveau des tissus de l'hémoglobine en pigment biliaire.

Quant à la présence de l'urobiline qui se trouve dans l'urine et qui est en grande partie cause de la réaction de Gubler, il résulte des travaux de Quincke, d'Engel et Kiener, que cette substance n'existe que dans l'urine, ou que si elle existe dans le sang et dans les humeurs sa quantité y est très négligeable et, ne peut donner lieu à aucune couleur appréciable des téguments. Cette substance qui serait un dérivé du pigment biliaire prendrait naissance dans les intestins au détriment de la bile et, résorbée, elle s'éliminerait en dernier lieu de l'organisme par le rein, prouvant par sa présence dans l'urine et par sa quantité que les canaux biliaires restent perméables à la bile et que celle-ci se déverse dans l'intestin en plus ou moins grande quantité.

L'hémoglobine, pour s'éliminer, passe encore en nature à travers le rein.

M. Corre, se basant sur ce que l'hémoglobinurie ne s'accompagne que passagèrement d'albuminurie, nie toute lésion des reins consécutive au passage de l'hémoglobine.

Or, nous avons vu que Ponfick a trouvé chez ses animaux en expérience des lésions rénales consécutives à l'hémoglobinurie.

Nous avons trouvé, nous aussi, des lésions rénales dans le cas de fièvre bilieuse hématurique qui a fait l'objet de nos recherches; nous sommes donc assez disposé à croire que l'hémoglobine, dans cette affection entraîne des lésions des reins.

Toutes les hémoglobinuries observées n'ont pas toujours été rattachées à la présence de l'hémoglobine en dissolution dans le sang.

Pour M. Hayem, la dissolution globulaire se produit à l'intérieur des reins chez certains néphrétiques à l'occasion de poussées congestives de ces organes. C'est cette pathogénie qu'admet M. Corre pour expliquer les hémoglobinuries qui surviennent chez certains paludéens atteints d'autres affections que de fièvre bilieuse hématurique, et pour expliquer les lésions des reins qu'on y rencontre, lesquelles seraient ainsi la cause et non l'effet de l'hémoglobinurie.





DIAGNOSTIC



La fièvre bilieuse hématurique présente quelques analogies avec la fièvre jaune, mais de l'avis de tous les médecins qui ont pu observer l'une et l'autre de ces deux affections, ces deux maladies diffèrent tellement par leur marche et la nature de leurs symptômes qu'il est impossible de les confondre.

La fièvre bilieuse hématurique survient chez des individus séjournant depuis longtemps dans la région; elle est précédée d'accès intermittents. Elle présente dès le début un ictère qui se généralise et prend une teinte uniforme.

La fièvre jaune s'attaque surtout aux nouveaux venus dans les régions contaminées, elle se déclare sans prodromes; elle ne présente d'ictère qu'au troi-

sième ou au quatrième jour. Cet ictère prend des teintes plus ou moins intenses, suivant les régions du corps.

La fièvre bilieuse hématurique est caractérisée par l'hémoglobinurie.

La fièvre jaune présente bien aussi des hémorrhagies multiples, mais leur siège est le plus souvent l'estomac ; ce sont ces hématomèses qui ont fait donner à la maladie le nom de « vomito negro ».

La fièvre bilieuse hématurique est aussi facile à différencier des ictères graves, même dans le cas où ceux-ci s'accompagneraient d'hématurie. Il y aurait alors hématurie réelle, c'est-à-dire présence dans l'urine de globules rouges, de sorte que si on filtre l'urine on constate l'absence d'albumine (Corre).

La fièvre bilieuse hématurique doit se distinguer aussi de cette affection qui relève également de la combinaison de l'action malarienne et de l'action climatique de la fièvre rémittente bilieuse ou bilieuse paludéenne. Cette affection traîne plus en longueur, l'ictère n'est jamais précoce, il est même souvent tardif et évolue parallèlement aux changements de coloration de l'urine qui est franchement bilieuse.

Il y a lieu de se méfier de certaines hématuries dues à des parasites. Ces hématuries sont apyrétiques, mais elles pourraient coïncider avec un accès de fièvre, la présence dans l'urine de globules sanguins, de vers filiformes ou d'embryons lèveraif tous les doutes.

Certaines intoxications (oxyde de carbone), certains médicaments (cantharide, copahu) peuvent donner lieu

à des hématuries, certaines substances (garance, figues de Barbarie) peuvent donner à l'urine une coloration rouge. Mais nous ne croyons pas devoir insister sur des cas de cet ordre, l'erreur étant très facile à éviter.





PRONOSTIC



Le pronostic est très sérieux.

Barthélemy-Benoît estime à 25 o/o la mortalité des cas observés au Sénégal. D'après Corre, la mortalité serait même de 27 o/o.

La forme intermittente est généralement moins grave que la forme rémittente ou continue ; mais il n'y a rien d'absolu à ce sujet.

L'intensité de l'ictère ne règle pas toujours le pronostic.

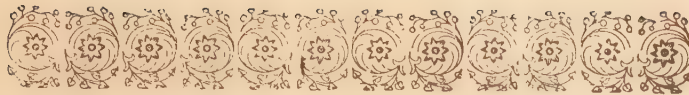
« L'ictère se produit sans hésitation, se généralise promptement dans les deux premiers degrés, tandis que dans la forme la plus grave, on voit la suffusion biliaire indécise dans la manifestation de ses caractères objectifs ; ce n'est, parfois, que quelques heures avant la mort, que la teinte jaune de la peau est plus fran-

chement accusée, et cette intensité augmente après la mort. » Barthélemy-Benoit.

La rareté excessive et la suppression des urines sont toujours des signes de toute gravité.

Les hoquets persistants font présager une issue funeste.





TRAITEMENT



Pour la généralité des auteurs, le traitement doit consister à combattre : l'élément malarien par le sulfate de quinine à haute dose (2 ou 3 grammes par jour) et l'élément bilieux par les évacuants, le calomel à doses altérantes.

Pellarin n'employait la quinine qu'à doses modérées, à raison, disait-il, de son action congestive sur les reins.

Pour M. Corre, « il faut évidemment employer la quinine contre l'élément malarien », mais « la fièvre hémoglobinurique offre dans son évolution, comme dans sa pathogénie, quelque chose de spécial, commandant certaines indications thérapeutiques non moins particulières ».

Et puisant ses indications dans la théorie de Murri,

cet auteur emploie les opiacés contre « la susceptibilité des centres nerveux que l'atteinte suppose à l'origine et qui dérive de l'imprégnation malarienne et de l'adaptation aux modalités du milieu climatique ou qui peut être en rapport avec une idiosyncrasie primitive *sui generis* ».

Il cherche à arrêter la déglobulisation du sang par des médicaments oxygénés « susceptibles de contrebalance, l'action de l'acide carbonique accumulé dans les voies circulatoires, par le fait de la paralysie vasomotrice initiale » et à solliciter la contractilité capillaire par l'administration d'ergot de seigle, « dans le double but de modifier les conditions de l'hématose, en ranimant la circulation périphérique, et de mettre obstacle à toute déperdition sanguine par le resserrement des petits vaisseaux en cas de rupture à la surface d'une muqueuse. »

Il donne dans la convalescence des préparations de noix vomique pour « amener l'activité nerveuse au degré de tonalité qui assurera le maintien de la résistance contre toute influence provocatrice d'un nouvel accès. »

Il fournit enfin les matériaux nécessaires à la reconstitution des globules.





CONCLUSIONS



I. — La fièvre bilieuse hématurique s'observe ordinairement dans les régions tropicales où sévit la malaria, presque exclusivement chez des blancs établis depuis quelque temps dans la région et aux époques de l'année où les variations de la température sont le plus fréquentes et le plus sensibles.

II. — Elle est caractérisée par des accès de fièvre intense, à type le plus souvent rémittent, par un ictère très précoce, par des émissions d'urines sanglantes commençant et finissant avec l'accès. Ces urines sont rares, elles contiennent de l'hémoglobine en dissolution, quelques globules rouges déchiquetés, de l'albumine en assez grande quantité, des cylindres hyalins et granuleux.

Elle est souvent précédée d'accès intermittents ordinaires, elle s'accompagne ordinairement de phénomènes ataxo-adyamiques.

III. — A l'autopsie, les auteurs n'ont signalé que de l'hyperémie des viscères. D'après l'examen microscopique auquel, le premier, nous nous sommes livré, le rein présente des traces d'hémoglobinurie absolument semblables à celles que MM. Kelsch et Kiener ont décrites dans certaines formes graves de l'impaludisme, cet organe présente encore des lésions évidentes de néphrite à la fois parenchymateuse et interstitielle.

Le foie et la rate présentent une cirrhose pigmentaire du même ordre.

IV. — Les auteurs sont divisés en deux camps relativement à la pathogénie de cette affection : les uns (Corre), empruntant la théorie de Murri sur l'hémoglobinurie paroxystique, font intervenir les influences climatiques sur des sujets chez lesquels l'impaludisme aurait déterminé une diminution de résistance globulaire et un épuisement excessif des centres vasomoteurs ; les autres (Kelsch et Kiener) accusent seul le poison palustre de cette destruction globulaire.

Quelle qu'en soit la cause, la destruction globulaire reste un fait constant. Ses effets principaux, ictère et hémoglobinurie se produisent : l'un, soit par polycholie, soit par imprégnation directe des tissus par des pigments dérivés de l'hémoglobine ; l'autre, par

le passage direct à travers le rein de l'hémoglobine en excès dans le sang, cause probable de lésions néphrétiques.

V. — Cette affection se distingue aisément de la fièvre jaune, des autres états bilieux et des intoxications inorganiques.

VI. — Le pronostic est habituellement grave.

VII. — Le traitement consiste à combattre : 1° l'élément général, le paludisme, par le sulfate de quinine et les évacuants ; 2° certains médecins (Corre) ont en outre essayé de combattre l'élément spécial à la maladie par des indications déduites d'une théorie contestée et ont employé les opiacés, l'ergotine, la noix vomique, etc.





INDEX BIBLIOGRAPHIQUE



- Barthélemy Benott.* — De la fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal, Archives de médecine navale, 1865, t. IV.
- Béranger-Féraud.* — De la fièvre bilieuse mélanurique des pays chauds. Paris, 1874.
- Maladies des Européens au Sénégal, à la Martinique. Paris, 1880-81.
- Corre.* — Démonstration spectroscopique de la présence du sang dans l'urine de la fièvre bilieuse hématurique ou mélanurique des pays chauds. Archiv. de méd. nav., 1878, t. XXIX.
- De l'hémoglobinurie paroxystique et de la fièvre bilieuse hématurique ou mélanurique des pays chauds. *Ib.*, 1881, t. XXXV.
- Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds. Paris, 1886.

Dauillé. — Cinq années d'observation médicale dans les établissements français de Madagascar. Thèse de Paris, 1857.

Dutrroulau. — Traité des maladies des Européens dans les pays chauds. Paris, 1861, et 2^e édition, 1867.

Engel et Kiener. — Sur la réaction dite hémaphéique des urines (Comptes rendus, Société de Biologie, 1887).

Kelsch et Kiener. — Traité des maladies des pays chauds. Paris, 1887.

— Les altérations paludéennes des reins. Archiv. de physiologie, 1882.

Louvet. — De l'hématurie et de l'hémaphéisme dans la fièvre ictéro hémorrhagique. Arch. de méd. nav., 1875, t. XXVI.

Pellarin. — Note pour servir à l'histoire de la fièvre bilieuse hématurique. Union méd., 1862. — De l'apoplexie des reins dans la fièvre bilieuse hématurique. Arch. de méd. nav., 1865.

Vu : Le Président de la Thèse,
LABOULBÈNE.

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Paris. — Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve, 13, rue Racine.

